



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

0061108

Nummer der Anmeldung

EP 82 10 2044.3

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl.)
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	betrifft Anspruch	RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl.)
Y	<u>EP - A1 - 0 003 979 (BATTELLE-INSTITUT E.V.)</u> * Ansprüche 1, 10 *	1	A 61 F 1/00
A	* Ansprüche 2 bis 5, 7; Beispiele 2 bis 4; Seite 4, Zeile 6 bis Seite 5, Zeile 10 * --	2, 7, 9, 10	A 61 K 9/20 A 61 L 15/06
	PHILIPS TECHNISCHE RUNDSCHAU, Band 37, Nr. 9/10, 1977/78 Eindhoven J.G.J. PEELEN et al. "Gesinterter Hydroxylapatit als Biokeramik" Seiten 255 bis 257 * Seite 256, Zeilen 20 bis 29; Bild 1 *		
Y	* Seite 256, Zeilen 29 bis 38 *	1	A 61 F 1/00 A 61 K 9/20
A	--	11, 14	A 61 L 15/00 A 61 M 31/00
A	<u>DE - B2 - 2 511 122 (KULZER & CO GMBH)</u> * Ansprüche 1, 4 *	3, 8	
A	<u>EP - A2 - 0 013 077 (INTERNATIONAL STANDARD ELECTRIC CORP.)</u> * Ansprüche 1, 9, 11, 12 *	3, 4	KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE
	--		X: von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y: von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A: technologischer Hintergrund O: nichtschriftliche Offenbarung P: Zwischenliteratur T: der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E: älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D: in der Anmeldung angeführtes Dokument L: aus andern Gründen angeführtes Dokument B: Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument
<input checked="" type="checkbox"/> Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.			
Recherchenort	Abschlußdatum der Recherche	Prüfer	
Berlin	17-05-1982	BERTRAM	

EP0061108

Publication Title:

Bone implant of tricalcium phosphate with mikroporous and macroporous structure, process for its preparation and its use.

Abstract:

Abstract of EP0061108

1. Bond implant of tricalcium phosphate ceramics having a microporous and macroporous structure, which is impregnated with at least one broad-band microbicide, characterised in that the degree of porosity is greater than 50% and the bone implant is covered with a coating which is compatible with the material and which biologically is slowly degradable, preferably consisting of a substance in the group of high-melting fats, polyglycolic acids, copolymers of polyglycolic acid and lactic acid, alkylated cellulose derivatives or high molecular weight starches and additionally contains silver ions incorporated into the crystal structure of the tricalcium phosphate. Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

Courtesy of <http://v3.espacenet.com>



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

(11) Veröffentlichungsnummer:

0 061 108
A1

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: 82102044.3

(61) Int.Cl.³: A 61 F 1/00
A 61 K 9/20, A 61 L 15/06

(22) Anmeldetag: 13.03.82

(30) Priorität: 19.03.81 DE 3110681
02.09.81 DE 3134728

(71) Anmelder: mundipharma GmbH
Mundipharma Strasse 2
D-6250 Limburg (Lahn) 1(DE)

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
29.09.82 Patentblatt 82/39

(72) Erfinder: Eitenmüller, Jürgen, Dr. med.
Römerstrasse 27
D-5024 Brauweiler(DE)

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH FR GB IT LU NL SE

(74) Vertreter: Patentanwälte Dipl.-Ing. J. Richter Dipl.-Ing.
F. Werdermann
Neuer Wall 10
D-2000 Hamburg 36(DE)

(54) Material für Knochenimplantate, Verfahren zu seiner Herstellung und seine Verwendung.

(57) Das Material für Knochenimplantate aus Tricalciumphosphatkera-mik ist mit einem Porösitätsgrad von mehr als 50% auf und ist mit einem Breitbandmikrobioid imprägniert sowie mit einem gewebeverträglichen, biologisch langsam abbaubaren überzogen.

EP 0 061 108 A1

Material für Knochenimplantate, Verfahren zu seiner Herstellung und seine Verwendung.

Die Erfindung betrifft ein Material für Implantate, welches zu den verschiedensten Zwecken verwendet werden kann und sich durch ausge-

- 5 zeichnete Langzeitverträglichkeit und langanhaltenden Schutz gegen Primär- und Sekundärinfektionen auszeichnet.

Als Material für Knochenimplantate haben sich insbesondere die völlig inerten Metalle, hochgeglühte Aluminiumoxide, aber auch Kunststoffe wie Polymethylmethacrylat und Polymethylmethacrylat-Methyl-

- 10 acrylatcopolymere bewährt. Insbesondere diese organischen Polymere lassen sich erfolgreich mit Breitbandmikrobiziden imprägnieren und haben sich in der Praxis durchaus bewährt; vgl. Wahlig und Buchholz, Chirurg 43, S. 441 - 445 (1972).

Besondere Beachtung haben in der letzten Zeit auch gesinterte Hydro-

- 15 xylappatite bzw. Tricalciumphosphate erlangt, die je nach dem Grad ihrer Makroporosität und Mikroporosität mehr oder weniger gut mit der Knochensubstanz verwachsen bzw. sogar vom Knochen resorbiert werden; vgl. Peelen, Reijda und de Groot, Ceramurgia International, Vol. 4, N. 2, 1978, Seite 71 sowie de Groot, Biomaterials 20 1980, Vol. 1, Seite 47. Mit zunehmender Porosität wächst auch die Abbaubarkeit dieses Materials, jedoch sinkt in gleichem Maße die mechanische Stabilität.

Es ist auch schon vorgeschlagen worden, aus einem Matrixmaterial aus resorbierbaren gesinterten Calciumphosphaten, die aus Calcium-oxid und P₂O₅ in einem Mengenverhältnis von 5:1 und 2:1 zusammengesetzt sind und einem Antibiotikum, ein Depot gesteuerter Pharma-

- 5 kaabgabekinetik herzustellen. Für die praktische Applikation wurde weiter vorgeschlagen, die so erhaltenen Pulver mit Hilfsstoffen zu überziehen oder mikrozuverkapseln. Diese Materialien haben aber bisher keinen Eingang in die Praxis gefunden.

- Ein großer Nachteil aller bisherigen Materialien für Knochenimplantate besteht darin, daß ein relativ hoher Prozentsatz früher oder später zu Infektionen führt, die meistens sogar als Mißerfolge der Implantation anzusprechen sind.

- Das Imprägnieren der Materialien für Knochenimplantate mit Breitbandmikrobiziden, insbesondere mit geeigneten Antibiotika, führt 15 stets nur für eine gewisse Zeit zum Erfolg, da danach die vorhandenen und freigegebenen Mengen des Wirkstoffes so stark absinken, daß sie keine Wirkung mehr entfalten können. Restinfektionsherde oder spätere Sekundärinfektionen über den Blutkreislauf können dann an den Nahtstellen zwischen Implantat und Knochen zu Infektionen und Entzündungen führen, die meist den Erfolg der Implantation 20 völlig in Frage stellen. Auch bei Verwendung von Kugelketten organischer Polymere, welche erhebliche Mengen Antibiotika enthalten, müssen diese nach einiger Zeit operativ entfernt werden, was mit einem nicht unerheblichen Risiko der Komplikation und Reinfektion 25 verbunden ist.

- Hier will die Erfindung Abhilfe schaffen. Die Erfindung löst die Aufgabe, die Langzeitverträglichkeit von Knochenimplantaten zu verbessern und die Wahrscheinlichkeit von früher oder später auftretenden Komplikationen erheblich zu verhindern. Sie hat sich 30 weiterhin die Aufgabe gestellt, die Anwendungsmöglichkeiten bisher bekannter Materialien zu verbreitern und ihre Eigenschaften zu optimieren. Weiterhin hat sich die Erfindung die Aufgabe ge-

stellt, ein Material zur Verfügung zu stellen, welches in osteomyelitische Knochenhöhlen oder drittgradig offene Frakturen zur Prophylaxe der Osteomyelitis eingebracht werden kann.

Zur Lösung dieser Aufgabe sieht die Erfindung ein Material für Kno-

- 5 chenimplante aus Tricalciumphosphatkeramik mit mikroporöser und makroporöser Struktur, welches mit mindestens einem Breitbandmikrobizid imprägniert ist, vor, bei dem die Tricalciumphosphatkeramik einen Porositätsgrad von mehr als 50% aufweist und mit einem gewebeverträglichen, biologisch langsam abbaubaren Oberzug überzogen
10 ist.

Als Oberzugsmaterial besonders geeignet sind hochschmelzende Fette, Polyglykolsäuren, Polyglykolsäure-Milchsäurecopolymeren, alkylierte Zellulosederivate, wie Athylzellulose und Methylzellulose oder hochmolekulare Stärken.

- 15 Während bei der Verformung des Tricalciumphosphatpulvers mit Wasser und Wasserstoffperoxid im Schlickergußverfahren Porositäten bis zu maximal 50% erhalten werden, entstehen aus demselben Material beim Granulieren Tricalciumphosphatkeramiken mit Porositäten von mehr als 50%. Bereits ohne Zusatz von H_2O_2 werden 60% Porosität erhalten.
20 Durch Zusatz von H_2O_2 kann diese Porosität ohne weiteres auf 65, 70 oder 75% gesteigert werden. Besonders bewährt hat sich das Tellergranulierverfahren, bei dem Pulver und Wasser gleichzeitig auf einen rotierenden Teller aufgebracht werden. Das Brennen erfolgt bei Temperaturen von 950 - 1 400°C, vorzugsweise bei 1 100°C
25 bis 1 250°C. Optimale Ergebnisse werden bei 1 180°C erzielt, wobei 6 Std. Anheizzeit und 24 Std. Abkühlen eingehalten werden.

Als Breitbandmikrobizide kommen all die Wirkstoffe in Frage, die ausreichend wirksam, haltbar und von einer porösen Tricalciumphosphatkeramik resorbierbar sind, zum Beispiel PVP-Jod (Beta-
30 isodona ^(R)), Phosphomycin (Fosfocin ^(R)), Flucloxacillin (Staphylex ^(R)), Aminoglycoside (Certomycin ^(R)). Das Antibiotikum bzw. Mikrobizid wird man in Abhängigkeit von der jeweiligen

Resistenzlage gewählt werden. Sofern der betreffende Erreger bereits erkannt und auf Resistzenzen überprüft ist, wird ein gegen diesen Erreger wirksames Antibiotikum gewählt werden. Bei sehr resistenten Keimen, wird mit Sicherheit ein Breitbandmikrobizid,

- 5 wie PVP-Jod, angewandt werden. Bei der Osteomyelitis ist der Haupterreger Staphylokokkus aureus, von dem es bereits mehrere resistente Stämme gibt.

- Es hat sich somit gezeigt, daß eine Tricalciumphosphatkeramik mit einer Porosität von über 50% und einem gewebeverträglichen, 10 biologisch langsamer abbaubaren Oberzug geeignet ist, die Langzeitverträglichkeit von Knochenimplantaten zu verbessern.

- Das erfindungsgemäße Material ist ausgezeichnet geeignet für Knochenimplantate bei infizierten und nicht infizierten Knochen. Zusätzlich kann es auch dazu verwendet werden, herkömmliche und mechanisch sehr stark strapazierfähige Endoprothesen 15 mit dem erfindungsgemäßen Material fest zu überziehen und hierdurch die hohe mechanische Stabilität eines Metallkerns mit der guten Langzeitverträglichkeit des erfindungsgemäßen Materials zu kombinieren.

- 20 Bei der Behandlung von osteomyelitischen Knochenhöhlen oder drittgradig offenen Frakturen wird chirurgisch alles nekrotische Material ausgeräumt und dann eine Plombe aus dem erfindungsgemäßen Material eingebracht. Diese Plombe führt erstens zur Ausheilung der Infektion, wobei ein lokal hoher Antibiotikaspiegel erreicht 25 wird. Zweitens dient die Keramik zugleich als Knochenersatzmaterial, welches in den neu gebildeten Knochen umgewandelt wird. Eine weitere Operation, z.B. eine Spongiosoplastik ist nicht erforderlich. Im Tierversuch war das Keramikmaterial nach 8-10 Wochen vollständig resorbiert und durch Knochen ersetzt.

- 30 Des weiteren sieht die Erfindung ein Material für Kunststoffimplantate, insbesondere aus Tricalciumphosphatkeramik mit mikroporöser und makroporöser Struktur, vor, welches ggf. mit einem Breitbandmikrobizid imprägniert ist, welches zusätzlich eine Silberverbindung enthält.

Die oligodynamische antibakterielle Wirkung von metallischem Silber und Silbersalzen ist seit alters her bekannt, obwohl der genaue Mechanismus der Wirksamkeit bis heute nicht oder nur unvollständig aufgeklärt ist. Man hat auch schon Implantate aus metalli-

- 5 schem Silber verwendet, die sich jedoch wegen der mangelnden mechanischen Festigkeit des Silbers nicht ausreichend bewährt haben und heute kaum noch zur Anwendung kommen. Die vorliegende Erfindung kombiniert erstmals die Vorteile bekannter Materialien für Knochenimplantate mit der oligodynamischen antibakteriellen
10 Wirkung von Silber und Silbersalzen, wobei diese erfindungsgemäß langfristig zur Wirkung kommt und daher insbesondere zur Vermeidung von Spätkomplikationen geeignet ist. Ein weiterer Vorteil des erfindungsgemäßen Zusatzes von Silbersalzen ist die geringe Toxizität, die im Gegensatz zu anderen toxischen Schwermetallen
15 keine Sekundärschäden erwarten läßt.

Bei der Verwendung von organischen Polymeren wie Polymethylmethacrylat oder Polymethylmethacrylat-Methylacrylatcopolymeren können diese in üblicher Weise zusätzlich mit einem Breitbandmikrobiocid, beispielsweise einem geeigneten Antibiotikum wie Gentamycin imprägniert sein. Nachdem die Wirkung dieses Antibiotikums abklingt, bleibt jedoch die langfristige antimikrobielle Wirkung des Silbers erhalten. Diese Materialien können daher ohne Komplikationen länger oder sogar permanent im Knochen bleiben. Ein weiterer Vorteil des erfindungsgemäßen Zusatzes von Silbersalzen zu diesen organischen Polymeren ist die gute Erkennbarkeit im Röntgenbild, so daß es nicht mehr erforderlich ist, zusätzlich ein Röntgenkontrastmittel, wie Zirkoniumdioxid, zuzugeben. Im Gegensatz zum Zirkoniumoxid führt der Zusatz eines Silbersalzes, wie Silbersulfat, zu keiner merklichen Verschlechterung der mechanischen Eigenschaften der Polymere. Ein derartiges Material ist deshalb ausgezeichnet geeignet, als schnellhärtender Kunststoff Endoprothesen einzuzementieren.

Bei Verwendung von Tricalciumphosphat führt der erfindungsgemäße Zusatz von Silerverbindungen zu einer Reihe überraschen-

der, äußerst wertvoller Vorteile. So wird beispielsweise durch die langsame Durchdringung und Resorption dieses knochenähnlichen Materials auch über längere Zeit immer wieder neues Silber freigesetzt, so daß gerade die kritische Nahtstelle zwischen Implantat

- 5 und Knochen stets mit einer ausreichenden Konzentration an desinfizierendem Silber ausgestattet ist. Weiterhin wurde festgestellt, daß Tricalciumphosphat beim Verschmelzen mit Silberphosphat trotz Beibehaltung seiner steuerbar einstellbaren Mikroporosität und Makroporosität mechanisch wesentlich widerstandsfähiger wird und
10 daher auch dort in mikroporöser Form eingesetzt werden kann, wo bisher aus mechanischen Gründen nur wesentlich höher gebrannte und daher nicht mehr mikroporös resorbierbare Tricalciumphosphate eingesetzt werden konnten.

Als Silerverbindungen kommen prinzipiell alle unter den Reaktions-
15 bedingungen brauchbaren Silbersalze in Frage, insbesondere Silberchlorid, Silbersulfat und Silberphosphat. In Fällen, wo die Farbe des Materials unerheblich ist, können prinzipiell auch Silberoxid und Silberpulver zur Anwendung kommen. In den Fällen, in denen das Material bei hohen Temperaturen gebrannt wird, kann das Silber

- 20 selbstverständlich auch in Form von Silbernitrat oder Silberacetat zugefügt werden. Es ist anzunehmen, daß diese Silbersalze während des Brennvorganges sich zersetzen und die Silberkationen mehr oder weniger gleichmäßig in das Kristallgitter des Tricalciumphosphats mit eingebaut werden.

- 25 Insbesondere bei Verwendung von Silberphosphat findet dieser Einbau ohne große weitere Störungen des Kristallaufbaus statt. Trotzdem führt der Einbau von Silberkationen anstelle von Calciumkationen im Phosphatgitter zu einer derartigen Veränderung, daß die erhaltenen Produkte auch im porösen Zustand mechanisch wesentlich
30 fester und widerstandsfähiger sind als silberfreie Tricalciumphosphate. An dieser Stelle sei erwähnt, daß Tricalciumphosphate im Sinne dieser Erfindung all die Produkte sind, bei denen das stöchiometrische Verhältnis zwischen Calciumoxid und P_2O_5 etwa 3:1

ist. Abweichungen nach unten und nach oben führen ebenfalls noch zu physiologisch verträglichen, mechanisch brauchbaren und vom Körper resorbierbaren Produkten.

Die erfindungsgemäßen Materialien für Knochenimplantate aus Tri-

- 5 calciumphosphatkeramik werden vorzugsweise aus einem entsprechenden Tricalciumphosphatpulver, einem Silbersalz und üblichen Zusätzen zur Steuerung der Mikro- und Makroporosität homogen vermischt und dann verformt. Zu den üblichen Zusätzen der Steuerung der Porosität gehören Wasser oder auch Wasserstoffperoxid. Vor-
10 zugsweise werden hier Mengen von 1 bis 3% dem Pulver beigemischt, wodurch es zur Ausbildung der größeren und kleineren Poren kommt. Bei einer bevorzugten Ausführungsform wird dieses Tricalciumphosphatpulver zusammen mit den Zusätzen granuliert. Besonders bewährt hat sich ein Tellergranuliergerät, mit welchem zum Brennen geeignete ausreichend stabile und dennoch lockere Granulen herstellen lassen. Prinzipiell sind aber auch andere Granulationsverfahren wie Wirbelschichtgranulationsverfahren erfindungsgemäß einsetzbar.

Bei einer weiteren bevorzugten Ausführungsform werden das Tri-

- 20 calciumphosphatpulver zusammen mit den Zusätzen nach dem Schlicker-gußverfahren verformt. Nach der Verformung wird in an sich bekannter Weise gebrannt, wobei Temperaturen zwischen 950°C und 1400°C in Frage kommen. Insbesondere, wenn man jedoch hochresorbierbare, mikroporöse Materialien erhalten will, darf die Brenntemperatur
25 1100°C nicht wesentlich überschreiten. Bei Verwendung von Silberphosphat, insbesondere in Mengen von bis 50 Gewichtsteilen, erhält man bei 1100°C bereits mechanisch außerordentlich stabile und dennoch mikroporöse und leicht resorbierbare Materialien.

In analoger Weise wie bei den polymeren Kunststoffen lassen sich

- 30 die geformten und gebrannten Tricalciumphosphatkeramiken zusätzlich mit einem Breitbandmikrobiozid, oder einem geeigneten Antibiotikum imprägnieren. Um die Depotwirkung dieses Breitbandmikro-

biozids zu verbessern, kann man gewünschtenfalls die fertigen Körper ein- oder mehrfach mit einem oder mehreren gewebeverträglichen, biologisch abbaubaren Polymerüberzügen versehen, wodurch sich die Freigabe des Mikrobiocids verlangsamt. Für diese Oberzüge kommen

- 5 principiell Oberzüge aus polymeren Dextranen oder auch verträglichen Cellulosederivaten, Polyvinylpyrrolidon und Polyglykolsäure in Frage.

Der Zusatz eines Breitbandmikrobiocids, insbesondere eines Antibiotikums ist stets dann zu empfehlen, wenn es sich bereits um
10 infizierte Knochen handelt. Jedoch auch bei Knochenimplantaten, die noch nicht infiziert sind, empfiehlt sich dieser Zusatz als vorbeugende Maßnahme.

Eine weitere Ausführungsform der vorliegenden Erfindung besteht darin, herkömmliche und mechanisch sehr stark strapazierfähige
15 Endoprothesen mit dem erfindungsgemäßen Material fest zu überziehen und hierdurch die hohe mechanische Stabilität eines Metallkerns mit der guten Langzeitverträglichkeit des erfindungsgemäßen Materials zu kombinieren.

In den nachfolgenden Beispielen sind einige Ausführungsformen
20 des erfindungsgemäßen Materials sowie die Verfahren zu seiner Herstellung näher erläutert.

Beispiel 1

Handelsübliches Tricalciumphosphat (Best.-Nr. 2143 Merck) mit einer Korngröße von etwa 1 bis 2 μ wird durch Zusatz von Wasser oder 1 bis 3%igen wäßrigen Wasserstoffperoxidlösungen auf einem Tellergranuliergerät granuliert. Das verwendete Tellergranuliergerät hatte einen Tellerdurchmesser von 35 cm, einen Tellerrand von 7 cm, eine Neigung der Achse von 45°, eine Umdrehungsgeschwindigkeit von 45 Umdrehungen pro Minute und einen Materialdurchsatz von ca. 2 kg pro Stunde. Die Flüssigkeitsbeimengung beträgt ca. 30 Gew.-% des Pulvermaterials. Es werden etwa 500 g

- des Pulvers vorab durch einen gerührten Schütteltrichter mit etwa der doppelten Menge Flüssigkeit versehen, wobei die Flüssigkeit über eine Sprühpistole aufgegeben wird. Bereits nach einigen Minuten bildet sich das erste brauchbare Granulat. Es wird anschließend kontinuierlich weiter Pulver und Flüssigkeit aufgegeben und kontinuierlich Granulat entnommen. Sofern ein kleineres Granulat gewünscht wird, können die Granula bei beliebiger Größe mit einem Löffel aus dem fließenden Verfahren herausgenommen werden.
- Bei Verwendung von Wasser mit Zimmertemperatur erhält man ein Granulat mit einer Porosität von etwa 60%. Durch Zusatz von H_2O_2 wird die Porosität gesteigert. Die so erhaltenen Granula sind stabil genug, durch Sieben in Fraktionen verschiedener Größe aufgetrennt zu werden. Zu feinkörnige Granulate können erneut dem Granulierprozeß zugeführt werden. Zu große Korngrößen können nach entsprechender Zerkleinerung in das Granulierverfahren zurückgeführt werden.

Die fertigen Granulate werden anschließend gebrannt. Hierbei sind Temperaturen von $950^{\circ}C$ bis $1400^{\circ}C$ geeignet. Die besten Ergebnisse werden erhalten, wenn die Granulate bei etwa $1180^{\circ}C$ eine Stunde gebrannt werden. Man heizt 6 Stunden auf und kühlte 24 Stunden ab. Solche Granulate sind mechanisch ausreichend fest, gut resorbierbar und geeignet, ausreichende Mengen eines Mikrobiozids oder Antibiotikums aufzunehmen.

Das so gewonnene Granulat wird im Wirbelstromverfahren mit einer Lösung von PVP-Jod besprüht und mit warmer Luft (ca. $50^{\circ}C$) getrocknet. Bei einer Porosität von ca. 50% kann ein Gehalt an Antibiotikumtrockensubstanz bis zu 30% des Keramikausgangsgewichtes erreicht werden. Analoge Ergebnisse werden mit anderen Antibiotika, wie Phosphonycin, Flucloxacillin und dem Aminoglycodid Certo-mycin® erzielt.

Ein mit einem Antibiotikum imprägniertes Granulat wird dragiert mit Polyglykolsäure gelöst in Hexafluorazeton oder Hexafluoropropanol, wobei gegebenenfalls noch etwas Kresol zugegeben wird

und auf mindestens 55°C erwärmt wird. Man sprüht die Lösung mit auf 80 - 90°C vorgewärmter Luft auf das Granulat. Die Polyglykolsäure fällt durch Abkühlung und Verdunstung des Lösungsmittels als Oberzug aus.

- 5 Die so erhaltenen granulierten und imprägnierten Granulate sind für den Chirurgen leicht handhabbar. Als Antibiotikum wird jeweils dasjenige ausgesucht, welches aufgrund der vorher geprüften Resistenzlage optimal erscheint. Wegen der Resorbierbarkeit des Keramikmaterials muß dieses Material nicht später wieder entfernt werden. Es weist sofortige, mittelfristige und langfristige antiinfektiöse Eigenschaften auf. Es ist geeignet, auch bei zweit- und drittgradig offenen Fraktionen die durchgeführte Osteosynthese durch Applikation dieses Granulats zu unterstützen und vor drohenden Infektionen und posttraumatischer Osteomyelitis zu schützen.
- 10 15 Es ist kein Sekundäreingriff erforderlich und es ist nicht erforderlich, an einem anderen Ort körpereigenes Knochenmaterial zu entnehmen.

Beispiel 2

- 20 Ein mit einem Antibiotikum imprägnierte Granulat gemäß Beispiel 1 wird dragiert mit heißem, hochschmelzendem Fett (Dynasan 118 der Dynamit Nobel) mit einem Schmelzpunkt zwischen 69 und 71°C. Dieses Fett wird auf 80°C erwärmt und luftfrei mit einer Sprühpistole aus nächster Nähe auf das Granulat aufgesprührt, wobei sich eine Düse mit einem Durchlaß von 0,6 mm besonders bewährt hat.
- 25 Es wird kontinuierlich aufgesprührt, damit immer frisch aufgesprühtes Fett auf der Oberfläche des Granulats liegt, da andernfalls ein gewisser Abrieb und Staubbildung auftreten können.

- Das Material gemäß Beispiel 1 und Beispiel 2 hat bei operierten Hunden zu hervorragenden Ergebnissen geführt. Besonders bewährt hat sich auch das Einsetzen von Plomben, die aus einem Gemisch mehrerer dragierter Granulate hergestellt werden. Bedingt durch

unterschiedliche Dicke des Überzuges wird offensichtlich der Wirkstoff noch gleichmäßiger freigesetzt, so daß über einen längeren Zeitraum ein ausreichender Wirkspiegel des Wirkstoffes aufrecht erhalten wird.

5 Beispiel 3

Handelsübliches Tricalciumphosphat mit einer Korngröße von etwa 1 bis 2 μ wird durch Zusatz von Wasser oder 1 bis 3%igen wässrigen Wasserstoffperoxidlösungen auf einem Tellergranuliergerät granuliert. Das verwendete Tellergranuliergerät hatte einen Tellerdurchmesser von 35 cm, einen Tellerrand von 7 cm, eine Neigung der Achse von 45° , eine Umdrehungsgeschwindigkeit von 45 Umdrehungen pro Minute und einen Materialdurchsatz von ca. 2 kg pro Stunde. Die Flüssigkeitsbeimengung beträgt ca. 30 Gew.-% des Pulvermaterials. Es werden etwa 500 g des Pulvers vorab durch einen gerührten Schütteltrichter mit etwa der doppelten Menge Flüssigkeit versehen, wobei die Flüssigkeit über eine Sprühpistole aufgegeben wird. Bereits nach einigen Minuten bildet sich das erste brauchbare Granulat. Es wird anschließend kontinuierlich weiter Pulver und Flüssigkeit aufgegeben und kontinuierlich Granulat entnommen. Sofern ein kleineres Granulat gewünscht wird, können die Granula bei beliebiger Größe mit einem Löffel aus dem fließenden Verfahren herausgenommen werden. Bei Verwendung von Wasser mit Zimmertemperatur erhält man ein Granulat mit einer Porosität von etwa 60%. Durch Zusatz von H_2O_2 wird die Porosität gesteigert. Zur Herstellung von Granulaten mit einem Gehalt an Silbersalzen wird das entsprechende Silbersalz dem Ausgangsmaterial zugesetzt und homogen vermischt.

Die so erhaltenen Granula sind stabil genug, durch Sieben in Fraktionen verschiedener Größe aufgetrennt zu werden. Zu feinkörnige Granulate können erneut dem Granulierprozeß zugeführt werden. Zu große Korngrößen können nach entsprechender Zerkleinerung in das Granulierverfahren zurückgeführt werden. Der Zusatz verschie-

dener Mengen verschiedener Silbersalze hat praktisch keinen Einfluß auf das Granulierverfahren und die Eigenschaften der Granulate.

- Die fertigen Granulate werden anschließend gebrannt. Hierbei sind
- 5 Temperaturen von 950 bis 1400°C geeignet. Die besten Ergebnisse werden erhalten, wenn die Granulate bei etwa 1100°C eine Stunde gebrannt werden. Solche Granulate sind mechanisch ausreichend fest, gut resorbierbar und geeignet, ausreichende Mengen eines Mikrobiocides oder Antibiotikums aufzunehmen. Insbesondere bei Zu-
- 10 satz von Silberphosphat in Mengen von 10 bis 50 Gewichtsteilen Silberphosphat sind mechanisch wesentlich stabiler als silberfreie Granulate und Granulate mit geringem Silbergehalt. Die mechanische Stabilität hat keinen merklichen Einfluß auf die Resorbierbarkeit und Porosität.

15 Beispiel 4

- Ein gemäß Beispiel 3 gewonnenes Granulat wird im Wirbelstromverfahren mit einer Lösung von Gentamycin besprüht und mit warmer Luft (ca. 50°C) getrocknet. Bei einer Porosität von ca. 50% kann ein Gehalt an Antibiotiktrockensubstanz bis zu 30% des Keramik-
20 ausgangsgewichtes erreicht werden. Analoge Ergebnisse werden mit anderen Antibiotika erzielt.

Beispiel 5

- Ein gemäß Beispiel 4 hergestelltes, mit einem Antibiotikum imprägniertes Granulat wird dragiert mit einer 5%igen wäßrigen Lösung
25 von Polyvinylpyrrolidon, Molekulargewicht 70 000. Analoge Ergebnisse werden erzielt mit einer 3%igen wäßrigen Lösung von Dextran, Molekulargewicht größer als 100 000 und Polyglykolsäure gelöst in Hexafluorazeton oder Hexafluorisopropanol. Die so erhaltenen granulierten und imprägnierten Granulate sind für den Chirurgen
30 leicht handhabbar. Als Antibiotikum wird jeweils dajenige ausgesucht, welches aufgrund der vorher geprüften Resistenzlage opti-

mal erscheint. Wegen der Resorbierbarkeit des Keramikmaterials muß dieses Material nicht später wieder entfernt werden. Es weist sofortige, mittelfristige und langfristige antiinfektiöse Eigenschaften auf. Es ist geeignet, auch bei zweit- und drittgradig

- 5 offenen Frakturen die durchgeführte Osteosynthese durch Applikation dieses Granulats zu unterstützen und vor drohenden Infektionen und posttraumatischer Osteomyelitis zu schützen. Es ist kein Sekundäreingriff erforderlich und es ist nicht erforderlich, an einem anderen Ort körpereigenes Knochenmaterial zu entnehmen.

10 Beispiel 6

33,8 g. eines handelsüblichen Methylmethacrylat-Methylacrylatcopolymeren werden mit 3 g Silbersulfat und 2 g eines kleinmolekularen Antibiotikums gemischt. Diese Pulvermischung wird am Operations-

tisch mit 18,4 g Methylmethacrylatmonomeren versetzt und ergibt

- 15 so einen Knochenzement ausreichender Festigkeit. Aufgrund der Silbersulfatmischung ergibt dieser Zement einen deutlichen Röntgenschatten. Er ist außerdem antiinfektiös wirksam. Während die Antibiotikawirkung bereits nach Wochen und Monaten abklingt, ist durch den Zusatz des Silbersulfates eine jahrelange antiinfektiöse Wirkung an der Oberfläche des Knochenzementes zu erwarten. Die befürchtete hämatogene Keimbesiedlung und somit Lockerung des Implantates tritt somit nicht auf. Analoge Ergebnisse erhält man bei Variation des Gehaltes an Silbersalz und Antibiotikum. Bei zu hoher Dosierung der Zusätze ist jedoch zu befürchten, daß das ausgehärtete Polymer
- 20 einen Teil seiner mechanischen Stabilität verliert.
- 25

Patentansprüche

1. Material für Knochenimplantate aus Tricalciumphosphatkeramik mit mikroporöser und makroporöser Struktur, welches mit mindestens einem Breitbandmikrobioid imprägniert ist, dadurch gekennzeichnet, daß die Tricalciumphosphatkeramik einen Porositätsgrad von mehr als 50% aufweist und mit mindestens einem gewebeverträglichen, biologisch langsam abbaubaren Überzug überzogen ist.
2. Material nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Oberzug aus mindestens einem Material besteht aus der Gruppe der hochschmelzenden Fette, Polyglykolsäuren, Polyglykolsäure-Milchsäurecopolymeren, alkylierten Zellulosederivate oder hochmolekularen Stärken.
3. Material für Knochenimplantate, insbesondere aus Polymethylmethacrylat, Polymethylmethacrylat-Methylacrylatcopolymeren oder Tricalciumphosphatkeramik mit mikroporöser und makroporöser Struktur, welches mit mindestens einem Breitbandmikrobioid imprägniert ist, dadurch gekennzeichnet, daß es zusätzlich eine Silberverbindung enthält.
4. Material nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Silberverbindung als Silbersalz homogen verteilt vorliegt oder in die Kristallstruktur des Tricalciumphosphats eingebaut ist.
5. Material nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß es aus einem bei ca. zwischen 950 und 1400°C gebranntem Gemisch aus 50 bis 90,5 Gewichtsteilen Tricalciumphosphat und 0,5 bis 50 Gewichtsteilen Silberphosphat besteht.
6. Material nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß es aus 70 bis 9 Gewichtsteilen Polymethylmethacrylat oder einem Polymethylmethacrylat-Methylacrylatcopolymer und 1 bis 30 Gewichtsteilen eines Silbersalzes besteht und mit einem niedermolekularen Antibiotikum getränkt ist.

7. Material nach Anspruch 3 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß das geformte Material mit einem oder mehreren gewebeverträglichen, biologisch abbaubaren Polymerüberzügen versehen ist, welche die Freigabe des Mikrobioids verlangsamen.
- 5 8. Material nach Anspruch 3 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß es aus Polymethylmethacrylat, Polymethylmethacrylat-Methylacrylat-copolymeren besteht.
- 10 9. Verfahren zur Herstellung eines Materials für Knochenimplantate aus Tricalciumphosphatkeramik mit mikroporöser und makroporöser Struktur, welches mit mindestens einem Breitbandmikrobioid imprägniert ist, dadurch gekennzeichnet, daß man Tricalciumphosphatpulver mit Wasser und gegebenenfalls Zusätzen zur Steuerung der Mikroporösität und Makroporösität granuliert und bei Temperaturen zwischen 950 und 1400°C, vorzugsweise um 1180°C brennt, nach dem Abkühlen mit mindestens einem Mikrobioid tränkt und anschließend mit mindestens einem Oberzug aus einem gewebeverträglichen, biologisch langsam abbaubaren Material überzieht.
- 15 10. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß das Oberzugsmaterial mindestens eine Substanz aus der Gruppe der hochschmelzenden Fette, der Polyglykolsäuren, Polyglykolsäure-Milchsäurecopolymeren oder alkylierten Zellulose-derivaten oder hochmolekularen Stärken enthält.
- 20 11. Verfahren nach Anspruch 9 oder 10, dadurch gekennzeichnet, daß als Zusatz zur Steuerung der Mikroporösität und Makroporösität Wasserstoffperoxid verwendet wird.
- 25 12. Verfahren zur Herstellung eines Materials für Knochenimplantate aus Tricalciumphosphatkeramik mit mikroporöser und makroporöser Struktur, welches ggf. mit einem Mikrobioid imprägniert ist, dadurch gekennzeichnet, daß man das Tri-

calciumphosphatpulver vor dem Verformen mit einem Silbersalz und den Zusätzen zur Steuerung der Mikroporösität und Makroporösität homogen vermischt und dann in an sich bekannter Weise brennt.

- 5 13. Verfahren zur Herstellung eines Materials nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß man das Tricalciumphosphatpulver zusammen mit den Zusätzen granuliert und bei Temperaturen zwischen 950 und 1400°C, vorzugsweise um 1100°C brennt.
- 10 14. Verfahren zur Herstellung eines Materials nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß man das Tricalciumphosphatpulver zusammen mit den Zusätzen im Schlickerguß verformt und bei Temperaturen zwischen 950 und 1400°C, vorzugsweise um 1100°C brennt.
- 15 15. Verfahren zur Herstellung eines Materials nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Gemisch aus 50 bis 99,5 Gewichtsteilen Tricalciumphosphat und 0,5 bis 50 Gewichtsteilen Silberphosphat verwendet.
- 16 16. Verwendung eines Materials nach Anspruch 1 oder 2 als Überzug auf hochbelastbaren Endoprothesen.
- 20 17. Verwendung eines Materials nach Anspruch 3 bis 8 als Überzug auf hochbelastbaren Endoprothesen.